

## Les anémies hémolytiques de l'enfant.

### A. DEFINITION

Anémie due à une destruction anormale du globule rouge entraînant un raccourcissement de sa durée de vie.

- => Soit GR anormal, fragile = anémie hémolytique corpusculaire [héréditaire].
- => Soit par une agression extérieure = anémie hémolytique extra-corpusculaire [acquise].
- => Soit mixte Exp. : thalassémie hypertransfusée.

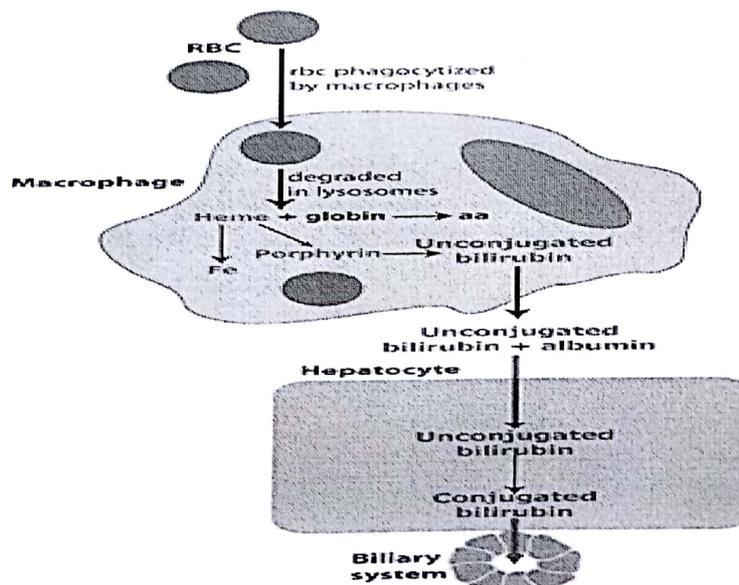
### B. INTERET

- Fréquence des anémies hémolytiques congénitales dans notre pays.
- Gravité de certains tableaux cliniques AVEC Mortalité et morbidité élevées.
- Prise en charge très difficile.
- Prévention possible des formes sévères / Conseil génétique.

### C. PHYSIOPATOLOGIE

A) Hémolyse physiologique : Le GR naît dans la moelle osseuse.

- il peut être schématiquement représenté comme un sac (membrane) contenant de l'hémoglobine (pigment transporteur d'O<sub>2</sub>) et des enzymes (protection de l'Hb et de la membrane contre l'oxydation).
- Sa forme biconcave est la morphologie la plus apte à la déformabilité. Quand le GR s'écarte de cette forme il devient fragile, moins souple, ne circule plus dans les petits capillaires et s'hémolyse.
- au bout de 120 jours [épuisement progressif de l'équipement enzymatique], fragilisé, il est détruit par les macrophages dans les tissus médullaires = hémolyse intratissulaire.



B) l'Hémolyse pathologique = Destruction prématurée des GR :

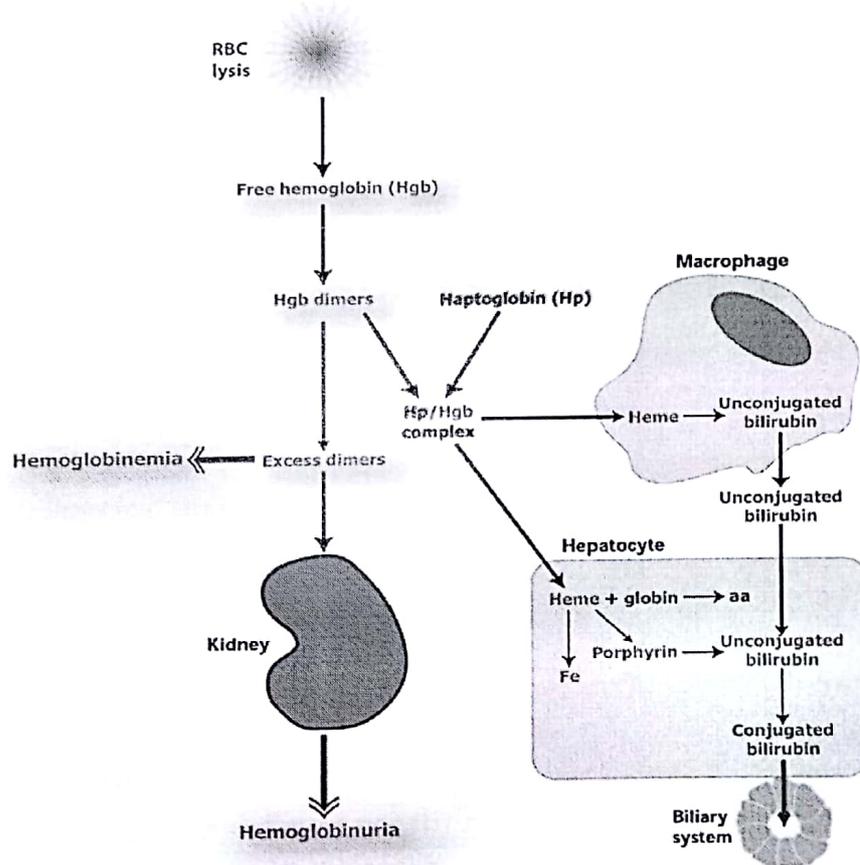
- => Soit par anomalie du GR.
- => Soit par agression extérieure.

- l'Hémolyse se fait dans un tissu macrophagique = moelle osseuse, foie, rate = H. extra-vasculaire.
- Rarement en intravasculaire.
  - Exceptionnellement en intra-médullaire : avortement de l'erythropoïèse = erythroblastose sans réticulocytose.
  - l'hémolyse entraîne une *Hyperactivité médullaire compensatoire = réticulocytose + érythroblastose médullaire.* l'anémie est dite régénérative quand le taux de réticulocyte > 150 000/mm<sup>3</sup>.

**D. DIAGNOSTIC POSITIF :**

✓ **HEMOLYSE AIGUE (INTRA-VASCULAIRE):**

- Anémie aiguë, parfois état de choc avec urines foncées et risque d'insuffisance rénale aiguë.
- Ictère retardé et SPM inconstante.
- Anémie normochrome suivie après quelques heures / réticulocytose et parfois hyperleucocytose, thrombocytose, passage d'éléments médullaires par entraînement.
- Haptoglobulinémie effondrée, hémoglobulinémie plasmatique et hémoglobinurie.
- Fer sérique élevé et hyperbilirubinémie libre modérée.



✓ **HEMOLYSE CHRONIQUE :**

➤ **Extra-vasculaire (ou intra-tissulaire) :**

- triade : anémie + ictère + splénomégalie. *Hepatomégalie inconstante.*
- Anémies régénératives (sauf pour la thalassémie)
- Hyperbilirubinémie sup. à 10 mg / L.

➤ Intra-vasculaire :

- Même biologie que la précédente, Haptoglobinémie effondrée avec une particularité : une hémosidérinurie : l'Hb filtrée par le glomérule est réabsorbée par les cellules tubulaires où elle est dégradée, le fer stocké en hemosidérine passe dans les urines lors de la desquamation des cellules tubulaires

**E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :**

- Fausses anémies par hémodilution
- Autres anémies non hémolytiques.

**F. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :**

➤ ENQUETE ETIOLOGIQUE :

**1. INTERROGATOIRE :**

1. Origine ethnique.
2. Enquête familiale.
3. un début précoce dans la vie est en faveur d'une origine constitutionnelle.
4. Prise médicamenteuse, voyage, antécédents.

**2. EXAMENS BIOLOGIQUES :**

✓ RECHERCHE D'UN MECANISME CORPUSCULAIRE :

- Anomalies morphologiques érythrocytaires sur lame.
- Electrophorèse de l'hémoglobine.
- Résistance globulaire aux solutions hypotoniques.
- Etude de l'auto-hémolyse in vitro.
- Dosage d'enzymes érythrocytaires.

✓ RECHERCHE D'UN MECANISME EXTRA-CORPUSCULAIRE :

- Aspect des hématies sur lame.
- Test de Coombs globulaire.
- En cas de fièvre : hémocultures, gouttes épaisses.

**3. EXAMENS RADIOLOGIQUES :**

- Rechercher des anomalies osseuses témoignant d'une expansion médullaire par hyperactivité médullaire compensant une hémolyse chronique :
  - Crâne en poil de brosse.
  - Elargissement de la médullaire.
  - Amincissement de la corticale des os longs

**4. EFFICACITE DES TRANSFUSIONS :**

- Bonne dans une hémolyse corpusculaire, Moins bonne dans une hémolyse extra-corpusculaire.

➤ ETIOLOGIES :

**1. Anémies hémolytiques constitutionnelles [héréditaires]**

- manifestations communes : anémie + ictère + splénomégalie = **triade hémolytique**.
- 3 groupes selon l'anomalie : la membrane, l'hémoglobine et les enzymes érythrocytaires.

**1.1. Anomalie de la membrane**

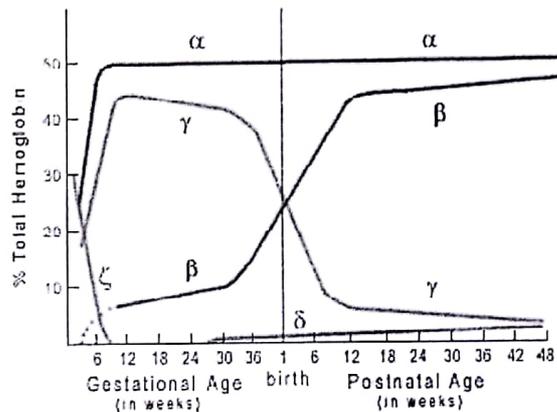
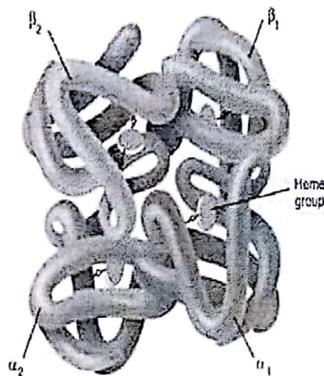
Lors de l'écoulement du sang, la membrane érythrocytaire se déplace comme la chenille d'un char d'assaut autour du contenu globulaire parce que celui-ci est liquide (sans inclusions) et parce qu'il existe un excès de surface par rapport au contenu.

### 1. Microsphérocytose héréditaire = Maladie de Minkowski-Chauffard.

- Maladie génétique autosomale dominante (3/4) due a une anomalie de la membrane qui perd sa déformabilité, sa souplesse, se lyse facilement et est détruite par la rate.
- Tableau d'Anémie hémolytique chronique débutant généralement durant l'enfance. De type normochrome, normocytaire régénérative.
- Cytologie : Présence de microsphérocytes.
- Test de fragilité osmotique (solution hypotonique). Auto-hémolyse à l'étuve (37°) = test de HAM DACIE : fragilité exagérée des microsphérocytes dans ces conditions par rapport aux GR normaux.
- Ektacytometrie ou Electrophorèse des protéines de la membrane basale (en dernier recours).
- Seul geste thérapeutique = Splénectomie en cas de forme sévère et a partir de l'age de 5 ans après vaccination anti-pneumococcique, anti-Haemophilus, anti-méningocoque.

### 2. Anomalies de l'hémoglobine :

- L'hémoglobine est une protéine constituée de quatre chaînes identiques deux à deux.



- Durant la période fœtale et la période néonatale, l'hémoglobine majoritaire est l'Hb fœtale (Hb F) ; elle est composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes gamma [ $\alpha_2\delta_2$ ].
- A l'age d'un an, le profil hémoglobinique " adulte " est atteint : il s'agit *d'un constituant majeur* (> 95%) : l'Hb A composée de deux chaînes alpha et de deux chaînes beta ( $\alpha_2\beta_2$ ) et *d'un constituant mineur* (< 3,5%), l'Hb A2 ( $\alpha_2\gamma_2$ ). L'Hb F n'est alors plus présente qu'à l'état de traces (< 1,5%).
- Il existe deux types d'anomalies de l'hémoglobine :
  - Défauts de synthèse d'une chaîne de globine = anomalie quantitative : thalassémies +++.
  - Anomalies de structure d'une des chaînes de globine = anomalie qualitative : hémoglobinoses.
- Dans la majorité des cas, seul le sujet homozygote (atteint d'une forme majeure) a une symptomatologie clinique +/- sévère.

#### 2.1 Les thalassémies

- Affections héréditaires liées à un défaut de synthèse de l'une des chaînes de la globine alpha ou bêta. Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif et sont particulièrement fréquentes dans le bassin méditerranéen.

### 2.1.1 LES B-THALASSEMIES

· Quand il existe un défaut de chaînes bêta, les chaînes alpha se trouvent en excès et se déposent dans les GR. Le GR est anormal et il en résulte un avortement intra-médullaire des érythroblastes et une destruction périphérique (hepato-splénique) des GR circulants.

#### a. Forme homozygote majeure (maladie de Cooley)

##### Signes cliniques dès les premiers mois :

- Triade hémolytique.
- Chez les enfants mal transfusés, Le faciès est particulier dit mongoloïde : élargissement des os maxillaires, hypertélorisme, aplatissement de la base du nez, protrusion du rebord du maxillaire supérieur et de la lèvre supérieure.
- +/- Retard staturo-pondéral.

##### Les signes biologiques :

- Anémie hypochrome microcytaire arégénérative, constante et importante.
- Le frottis sanguin montre une anisopoikilocytose, elliptocytose, cellules cibles.
- La bilirubine, le fer sérique et la ferritine sont augmentés
- l'électrophorèse de l'hémoglobine permet le diagnostic : HbF = 90 à 100 %, HbA2 = 2 à 7 %, l'absence de l'HbA1 :  $\beta^0$  ou sa présence a un taux très bas.

##### Traitement :

- Transfusions régulières pour maintenir un taux d'Hb  $\geq$  10 g/dl nécessaire pour avoir une vie aussi proche que possible de la normale. Par du culot globulaire iso-groupe iso-rhésus phénotypé déleucocyté déplaqueté à la quantité de 3 cc / kg pour élever le taux d'hémoglobine de 1 gr / dl ; toutes les 3 à 4 semaines. [formule pour calculer la quantité de sang/culot à transfuser =  $[pd \times 3 \times [12 - hb \text{ du malade}]]$ ].
- Chaque enfant doit avoir un carnet transfusionnel sur lequel toutes les attitudes thérapeutiques, les bilans doivent être reportés. Ce qui permettra de surveiller le rythme transfusionnel de l'enfant. Si celui ci dépasse les 220 cc / kg / an = hypersplénisme = indication de la splénectomie après certaines précautions : vaccination antipneumococcique au moins 15 jours avant . La couverture vaccinale s'étend au méningocoque, à HIb. L'antigrippal. Suivie d'une Antibio prophylaxie prolongée par pénicilline V avec évaluation médicale en urgence devant toute fièvre.
- Les complications transfusionnelles doivent être régulièrement recherchées : infections virales (hépatite B, C, HIV, CMV, EBV) ; Hémochromatose ; allo-immunisation anti-érythrocytaire
- une chélation du fer par Desferrioxamine (desferal) à la dose de 40 mg / kg / j de préférence en injection sous cutanée de 12 heures 5 jours sur 7 à l'aide d'une pompe ou bien par bolus biquotidiens et ce dès que la ferritinémie devient supérieure à 1000 ng / ml de façon constante.
- D'autres chélateurs oraux sont actuellement disponibles : defferiprone, deferasirox.
- Transplantation médullaire allogénique : c'est le seul traitement efficace.

#### b. Thalassémie intermédiaire

- Ce sont les signes d'une maladie de Cooley atténuée.
- Le taux d'hémoglobine se maintient entre 7 et 9 g/dl et souvent au dessus de 10 g/dl.
- Le diagnostic repose sur la clinique (besoins transfusionnels peu importants).

- Si le patient maintient son taux d'hémoglobine à au moins 7 g/dl, il n'est pas transfusé.
- c. Thalassémie mineure (trait thalassémique) présente chez les hétérozygotes
- Elles sont asymptomatiques.
- Il existe une pseudo-polyglobulie associée à une discrète anémie hypochrome et microcytaire. On peut noter sur le frottis une anisocytose et des cellules cibles. Le fer sérique est normal. L'électrophorèse montre une augmentation de l'hémoglobine A2, 4 à 8 % ( $N \leq 3,5\%$ ).

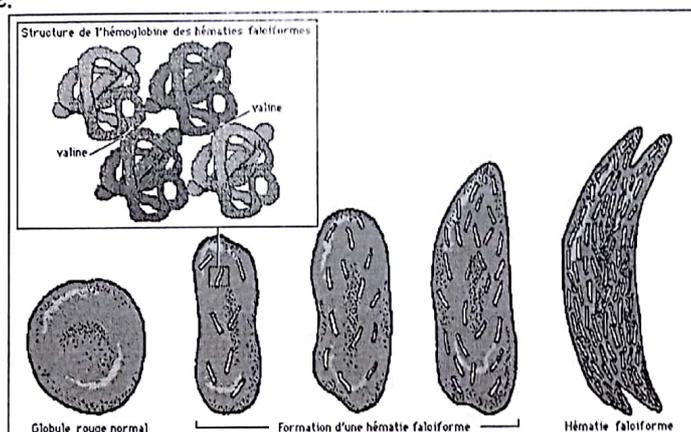
### 2.1.2 LES ALPHA THALASSEMIES

Se rencontrent surtout en Extrême-Orient. 4 formes cliniques, selon le nombre de gènes défectueux [1 à 4].

- Porteurs silencieux
- Trait à thalassémique.
- Hémoglobinose H Le tableau clinique évoque une maladie de Cooley atténuée. Le taux d'HbH varie de 3 à 30 % selon les cas.
- Anasarque foetoplacentaire de Bart : L'enfant est prématuré et souvent mort-né. La mort est constante. Il existe une anémie sévère. N'ayant pas de chaînes  $\alpha$ , le sang contient Hb Bart ( $\delta_4$ ), HbH ( $\beta_4$ ), il n'y a pas d'Hb A et F.

### 2.2 La Drépanocytose ou hemoglobinose S

- maladie héréditaire à transmission autosomique récessive fréquente, liée à un changement du 6ème acide aminé de la chaîne  $\beta$  : acide glutamique par de la valine = Hb S remplace l'hémoglobine A.
- Cette hémoglobine se polymérise lors de l'hypoxie ce qui fait perdre aux hématies leur déformabilité et leur confère l'aspect en faucille caractéristique : c'est la falciformation => microthromboses.
- L'hémolyse est mixte.



#### a. Forme homozygote

Les manifestations sont variables d'un patient à l'autre.

- Signes d'anémie hémolytique.
- Crises drépanocytaires ou crises vaso-occlusives : Elles sont aiguës, douloureuses, dues à une falciformation intravasculaire responsable d'un infarctus tissulaire. Les douleurs osseuses

sont fréquentes, en particulier les mains et les pieds avant l'âge de 5 ans. Les douleurs thoraciques et abdominales, des accidents vasculaires, neurologiques sont classiques. Spontanées ou déclenchées par : une infection, une déshydratation, une acidose, une exposition au froid ou à l'humidité, une hypoxie (voyage en avion, même pressurisé, séjour en altitude, infection respiratoire, anesthésie mal contrôlée).

- Crises de séquestration splénique : responsable d'une anémie aiguë sévère,
- Crises d'érythroblastopénie, favorisées par des infections bactériennes ou virales.
- Lésions viscérales et osseuses : Lors de l'évolution, tous les viscères peuvent être touchés par des microthromboses. Et à partir de 15 ans les atteintes dégénératives s'installent (ulcère de jambe, cardiomyopathie, fibrose pulmonaire, rétinite, insuffisance rénale....), Nécrose aseptique de la tête fémorale.
- L'infection: C'est une cause fréquente de mort. Les germes le plus souvent en cause sont : pneumocoque, l'hémophilus influenzae, les salmonelles et le mycoplasme. Les ostéomyélites, les septicémies, les méningites sont habituelles.

#### Signes biologiques

- Anémie normocytaire normochrome , généralement bien tolérée, hémolytique et régénérative.
- Présence d'hématies falciformes sur lame.
- Electrophorèse de l'hémoglobine : HbS > 50 %.
- Le diagnostic est confirmé par le test de falciformation ou test d'Emmel sur les GR en milieu pauvre en oxygène.

#### Traitement

- Vaccination contre le pneumocoque, l'hémophilus et l'hépatite B.
- prophylaxie par la pénicilline V : 50000 ui /kg/j.
- traiter les crises douloureuses : hydratation et analgésiques
- transfusion n'est pas systématique : Crise de déglobulisation ou de séquestration, préparation à une chirurgie, le taux d'Hb doit rester < 10 gr / dl.
- L'hydroxurée est utilisée dans les formes particulièrement sévères.

#### b. Forme hétérozygote

- rarement symptomatique.
- Des accidents paroxystiques modérés peuvent toutefois survenir tels que des douleurs abdominales lors des hypoxies : avion mal pressurisé, anesthésie générale, plongée sous-marine.
- le taux d'HbS < 50 %.

#### 2.3. Autres hémoglobinoses :

Hémoglobinoses C : L'acide glutamique en position 6 est remplacé par la lysine.

L'hémoglobinoses D.

Les associations : thalassémie et drépanocytose = double hétérozygote = thalassodrépanocytose = tableau moins sévère.

### 3. Anomalies enzymatiques :

#### 3.1 Déficit en G 6 PD

- C'est une maladie héréditaire à transmission récessive liée au sexe.

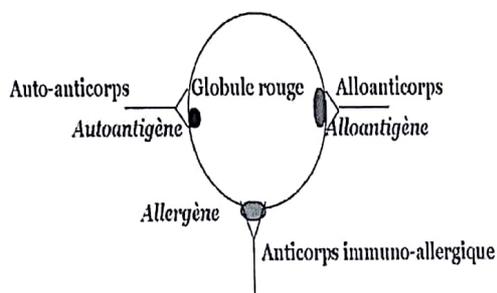
- Quelques heures après la prise d'un agent déclenchant (médicaments, fèves, parfois infections), survient une crise brutale d'hémolyse avec fièvre, céphalées, douleurs abdominales et lombaires, hémoglobulinurie (urines de couleur rouge sombre). Puis l'ictère devient évident avec une splénomégalie modérée.
- le diagnostic repose sur la mise en évidence du déficit en G6PD.
- Le traitement est surtout préventif : exclusion des fèves, ne pas prendre certains médicaments dont la liste est remise au porteur du déficit.

### 3.2 Déficiences en pyruvate kinase et autres désordres de la glycolyse : rares.

## 2. Anémies hémolytiques acquises

L'hémolyse est de type extra-corporelle

### 2.1 Anémies hémolytiques immunologiques



- Accidents transfusionnels
- Anémie par incompatibilité foetomaternelle
- Anticorps immunoallergiques : Le médicament joue le rôle d'antigène. Ces étiologies sont exceptionnelles chez l'enfant. Les médicaments incriminés : antibiotiques de type pénicilline, sulfamides, antihistaminiques.
- Anémies hémolytiques auto-immunes
  - Présence d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires du sujet.
  - Généralement dans un tableau d'hémolyse intravasculaire.
  - La mise en évidence des anticorps fait appel à différentes méthodes : le test de Coombs direct positif (C, IgG ou IgM) .....

### 2.2 Anémies hémolytiques non immunologiques

- Anémies hémolytiques infectieuses

Les septicémies, bactériennes ou parasitaires peuvent être en cause. La recherche de parasites intra érythrocytaire (goutte épaisse) permet facilement le diagnostic d'accès palustre.

- Anémies hémolytiques toxiques :

Venins de serpent et champignons, eau distillée en I.V.

- Syndrome hémolytique et urémique (SHU), défini par l'existence d'une anémie hémolytique, thrombopénie et insuffisance rénale aiguë, est une maladie le plus souvent d'origine

alimentaire dans sa forme typique et représente la principale cause d'insuffisance rénale aiguë chez l'enfant de moins de trois ans. Certaines souches d'*Escherichia coli* (*E. coli*), du fait de la sécrétion des shigatoxines, sont responsables des manifestations systémiques du syndrome.

d. Anémies hémolytiques des prothèses cardiaques

**G. CONSEIL GENETIQUE :**

- lors des hémoglobinopathies Il faut expliquer aux parents les perspectives de prévention soit par la limitation des naissances soit par le diagnostic anténatal (biopsie chorale à la 10ème semaine d'aménorrhée) ou mieux le diagnostic préimplantatoire DPI.
- Leur expliquer également l'intérêt de l'enquête familiale (Electrophorèse de l'Hb) des parents, fratrie, oncles et cousins afin de dépister les hétérozygotes et prévenir leur union ultérieure.